FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965

THÈSE

N° 970

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Razafy, Thomas RANDRIAMAHATRATRA

Né le 29 Juin 1924, à Mahabibo-Majunga (Madagascar)

Présentée et soutenue publiquement le 196

Accidents convulsifs provoqués par l'injection de Nivaquine

Président : M. BRUMPT, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1965 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Razafy, Thomas RANDRIAMAHATRATRA

Né le 29 Juin 1924, à Mahabibo-Majunga (Madagascar)

Présentée et soutenue publiquement le 196

Accidents convulsifs provoqués par l'injection de Nivaquine

Président : M. BRUMPT, Professeur

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.)

Doyen : Gaston CORDIER,

1er assesseur : Daniel BARGETON — 2e assesseur : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports	Malmejac (J.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Biophysique médicale	Bugnard (L.)
	Dognon (A.)
	Djourno (A.)
Cancérologie méd. et soc.	Bernard (J.)
Chimie pathologique	Schapira (G.)
Embryologie	Tuchmann (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	Joannon (P.)
Histologie	Giroud (A.)
Hygiène et méd. préven.	Boyer (J.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Derobert (L.)

	MM.
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	Fasquelle (R.)
Parasitologie	Brumpt (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	Laurence (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathol. expér. et comparée	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	Laroche (Cl.)
	Bricaire (H.)
Pathologie respiratoire	Turiaf (J.)
Pathol. et thérap. générales	Deparis (M.)
Pharmacologie	Cheymol (J.)
Physiologie	Bargeton (D.)
	Parrot (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	Lepage (F.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	Cauchoix (J.)
Thérapeutique	Conte (M.)
Thérapeutique appliquée	Lamotte (M.)

b) Professeurs a titre personnel :

Anatomie anthropologique	Olivier (G.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.)
	Polonovski (J.)
Biologie médicale	Bourlière (F.)
Pharmacologie	Lévy (Mlle J.)
Physiologie	Dejours (P.)
Physique médicale	Kellershohn (L.)
	Gougerot (L.)
Radiologie médicale	Fischgold (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Cliniques :	
— carcinologique chirurg. (Necker)	Redon (H.)
— cardiol. (Broussais)	Soulié (P.)
— chirurgicales : *Beaujon :* Lortat-Jacob (J.-L.) ; - *Cochin :* Leger (L.) ; - *Hôtel-Dieu :* Patel (J.) ; - *Pitié :* Cordier (G.) ; - *Sainte-Antoine :* Gosset (J.) ; - *Salpêtrière :* Sicard (A.) ; - *Tenon :* Olivier (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
— chirurg. orthopéd. et traumatol. (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	Dubost (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon. (Laënnec)	Mathey (J.)
— endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)

Cliniques :	
— Génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
— gynécologique (Broca)	Huguier (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis)	Degos (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	Turpin (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne)	Delay (J.)
— malad. métab. (Necker)	Hamburger (J.)
— maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière)	Castaigne (P.)

Cliniques :	MM.
— médicales : *Broussais :* Milliez (P.), Lenègre (J.) ; - *Cochin :* Brouet (G.) ; - *Hôtel-Dieu :* Bariéty (M.) ; - *Lariboisière :* Sèze (S. de) ; - *Pitié :* Dreyfus (G.) ; - *Saint-Antoine :* Kourilsky (R.), Boudin (G.).	
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ..	Debray (Ch.)
— médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
— médicale propédeutique (Broussais)	Justin-Besançon (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié) .	David (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	Garcin (R.)
— obstétricales : *Baudelocque :* Lacomme (M.) ; - *Foch* (Suresnes) : Merger (R.).	
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	Varangot (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
» (Cochin) ..	Offret (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	Bernard (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) . ..	Michaux (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..	Coste (F.)
— stomato. (Salpêtrière) .	Dechaume (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	Roux (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
— toxicologique	Gaultier (M.)
— urologique (Cochin) .	Aboulker (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique ..	Padovani (P.)
Séméiologie médicale . ..	Domart (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	Poilleux (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	Judet (R.)
Clinique urolog. (Necker)	Couvelaire (R.)
Hygiène et clinique de la 1re enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs a titre personnel :

Hydrologie et climatologie	Giberton (A.)
Maladies infectieuses . ..	Bastin (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	Maduro (R.)
Pneumo-Phtisiologie . ..	Kreis (B.)

Médecine : Azerad (E.) ; Bour (H.) ; Lambling (A.) ; Lhermitte (F.) ; Pequignot (H.) ; Perrault (M.) ; Siguier (F.) ; Worms (R.).
Rhumatologie .. .. .. Delbarre (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

Anatomie : MM. Cabrol (C.) ; Couinaud (C.) ; Gillot (C.) ; Hureau (J.).

Anatomie pathologique : Mlle Gauthier-Villars (P.) *pr. s. ch.* MM. Abelanet (R.) ; Chomette (G.) ; Gouygou (Ch.), *pr. s. ch.* ; Nezeloff (Ch.) ; Orcel (L.) ; Paillas (J.).

Anesthésiologie : Mme du Bouchet ; MM. Kern (E.) ; Vourc'h (G.).

Bactériologie : MM. Barbier (P.) ; *pr. s. ch.* ; Christol (D.) ; Daguet (G.) ; Le Minor (L.) ; Tournier (P.).

Biochimie médicale : MM. Baulieu (Et.), *m. conf.* ; Bourillon (R.) ; Cartier (P.), *pr. s. ch.* ; Cornillot (P.) ; Dreyfus (J.-Cl.) ; Gonnard (P.) ; Jérome (H.) ; Kruh (J.) ; Legrand (J.-Cl.) ; Nordmann (J.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. Plas (F.).

Biologie médicale : MM. Benhamou (J.-P.) ; Boivin (P.) ; Hartmann (L.), *pr. s. ch.*

Carcinologie : MM. Boiron (M.) ; Denoix (P.) ; Mathé (G.) ; Seligmann (M.).

Cardiologie : M. Hatt (P.-Y.).

Dermato-Syphiligraphie : MM. Civatte (J.) ; Duperrat (B.) ; Hewitt (J.) ; Touraine (R.).

Electro-Radiologie : MM. Heitz (F.), *m. conf.* ; Ledoux-Lebard (G.).

Embryologie : M. Roux (Ch.).

Hématologie : MM. Bessis (M.) ; Bilski-Pasquier (G.) ; Dausset (J.) ; Duhamel (G.).

Histologie : MM. Coujard (R.), *p. s. ch.* ; Da Lage ; Marois (M.) ; Racadot (J.) ; Schramm (B.).

Hydrologie : MM. Besançon (F.) ; Cornet (A.).

Hygiène : MM. Blancher (G.) ; Corre-Hurst (Mme L.) ; Roussel (A.) ; Sapin-Jaloustre (H.)

Maladies infectieuses : MM. Dupont (V.) ; Lissac (J.) ; Rapin (M.).

Maladies métaboliques : MM. Antoine (B.) ; Crosnier (J.) ; Richet (G.) ; Sebaoun (J.).

Médecine légale : MM. Bourguignon (A.) ; Fournier (E.) ; Gueniot (M.) ; Hadengue (A.)

Médecine du Travail : M. Albahary (C.).

Neuro-chirurgie : M. Pertuiset (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. Cambier (J.) ; Cathala (H.) ; Escourolle (R.) ; Gautier (J.-Cl.) ; Lapresle (J.) ; Lereboullet (J.) ; Pichot (P.) ; Tardieu (G.)

Obstétrique : MM. Granjon (A.) ; Hervet (E.) ; Le Lorier (G.) ; Lévy (J.) ; Lewin (D.) ; Musset (R.) ; Robey (M.) ; Seneze (J.) ; Sureau (C.) ; Tchobroutsky (Mme C.) ; Thoyer-Rozat (J.).

Ophtalmologie : Mmes Auvert (B.) ; Fontaine (M.) ; MM. Brégeat (P.) ; Dubois (A.) ; Saraux (H.).

Orthopédie : MM. Duparc (J.) ; Maurer (P.) ; Meary (R.) ; Postel (M.) ; Ramadier (J.)

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. Debain (J.) ; Pialoux (P.) ; Sergent (H.).

Parasitologie : MM. GOLVAN (Y.); HO THI SANG (Mlle); LAPIERRE (J.)

Pathologie chirurgicale : MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); BLONDEAU (Ph.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DAUTRY (P.); DEMIRLEAU; DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GALEY (J.-J.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. DE); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MAILLARD (J.-N.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); PRÉMONT (M.); ROBERT (H.); THOMERET (G.); VAYSSE (J.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale : MM. BERTHAUD (P.); COTTENOT (Fr.); LŒPER (J.), *pr. s. ch.* ; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale : MM. ACAR (J.); AUQUIER (L.); AUSSANNAIRE (M.); BEAUMONT (J.-L.); BERNIER (J.-J.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CANIVET (J.); CARLOTTI (J.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); CLOAREC (M.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); DEBRAY (J.); ÉTIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); FUNCK-BRENTANO (J.-L.); GRIVAUX (M.); HAZARD (J.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAGRUE (G.); LESOBRE (R.); LEVEQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NENNA (A.); NICK (J.); POULET (J.); ROYER (P.); TCHERDAKOFF (Ph.); THIBAULT (Ph.); TOURNEUR (R.); VILLIAUMEY (J.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. ALAGILLE (D.); ALISON (J.); CANLORBE (P.); GORIN (R.); LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); LESTRADET (H.); MALLET (R.); MANDE (R.); MINKOWSKY (A.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); REY (J.); RIBIERRE (M.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.);

Pharmacologie : MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie : MM. BARRES (G.); DURAND (J.); GIRARD (Fr.), *m. conf.* ; HUGELIN (A.); LAURENT (D.); SCHERRER (J.), *pr. s. ch.* ; VASSEUR (B.);

Physique médicale : MM. CHANTEUR (J.); COURSAGET (J.); GREMY (F.), *m. conf.* ; MILHAUD (G.); PAGÈS (J.-Cl.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-C.), *pr. s. ch.* ; TUBIANA (M.), *m. conf.*

Pneumo-phtisiologie : MM. DECROIX (G.); ISRAEL (L.); MEYER (A.); RENAULT (P.); SORS (Ch.).

Psychiatrie infantile : MM. DENIKER (P.); DUCHÉ (D.); FLAVIGNY (H.).

Radiologie médicale : MM. DUBOST (J.); LEFEBVRE (J.); MICHEL (J.-R.).

Rhumatologie : M. MASSIAS (P.).

Stomatologie : MM. CAUHEPE (J.); CERNEA (P.); CHAPUT (Mme A.), *m. c. agr.* ; CREPY (Cl.); FLEURY (R.); GRELLET (M.).

Thérapeutique : MM. CHASSAGNE (P.); FOUET (P.); LABET (R.); MARCHE (J.).

Urologie : MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale : M. VERNE (J.-M.).

Clin. médic. : MM. RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale : MM. GRASSET (J.); MAYER (M.); MORIN (P.).

Clinique ophtalmologique : M. DESVIGNES (P.).

Clinique pédiatrique et puéri. : M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)
Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.).

Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.); Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE ET A MA MERE

Qui ont œuvré et peiné pour la réussite de leur fils. Leurs sueurs ont été la rosée du matin qui a fait pousser la petite graine d'où est venu l'arbre. Leurs sacrifices n'ont pas été vains.

Qu'ils trouvent dans ce travail une raison d'être heureux et fiers pour leurs vieux jours.

Avec toute ma reconnaissance filiale et ma profonde affection.

A MA FEMME

C'est le fruit de notre lutte commune et de nos sacrifices.

Notre mutuel soutien nous a permis de vaincre les revers et les difficultés.

C'est aussi sa victoire.

A NOS CHERS ENFANTS

A qui nous souhaitons bonheur et succès dans le travail, courage et honnêteté dans la vie.

Qu'ils sachent qu'une existence bien remplie est faite aussi des petits devoirs quotidiens, presque inconnus, envers son prochain.

A NOS FRERES ET SŒURS,
PARENTS ET BEAUX-PARENTS

Qui nous ont soutenus dans notre lutte.

AUX NOTRES

A MON PRESIDENT DE THESE ET MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. BRUMPT

Professeur de la Chaire de Parasitologie
à la Faculté de Médecine de Paris
Médaille des Epidémies

Nous avons eu l'honneur d'être un de ses élèves de la médecine tropicale : il ne nous a ménagé ni son temps, ni ses conseils.

En acceptant de présider cette thèse, il nous fait un très grand honneur que nous ne pourrons jamais oublier.

Hommages respectueux.

A MON JURY DE THESE

A TOUS MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS
DE LA MEDECINE TROPICALE
ET DE LA MEDECINE AERONAUTIQUE

A TOUS MES MAITRES
DE L'ECOLE DE MEDECINE DE TANANARIVE

A TOUS CEUX QUI M'ONT FAIT UN HOMME,
INSTITUTEURS ET PROFESSEURS

L'a b c appris par les premiers m'a permis de comprendre les derniers.

Je rends hommage aux uns et aux autres et leur exprime toute ma reconnaissance respectueuse.

Au Docteur GENTILINI

ET LA MAISON SPECIA

Qui nous ont beaucoup aidé dans l'élaboration de ce travail.

Qu'ils trouvent ici toute notre reconnaissance.

Au Docteur Et. BERNARD

Chirurgien de l'Hôpital Saint-Joseph

ET SON SERVICE :

Messieurs les Docteurs

CHEVALLIER, BOUCHER, GIRET

Auprès desquels nous avons appris beaucoup des malades et de leurs souffrances.

Nous leur exprimons notre reconnaissance car ils ne nous ont pas considéré comme étranger. Nous leur disons merci.

A TOUS NOS AMIS

DE FRANCE ET DE MADAGASCAR

INTRODUCTION

On a beaucoup écrit sur la Nivaquine à propos de ses nombreuses indications thérapeutiques et des incidents et accidents qu'on puisse rencontrer. C'est un médicament très connu des rhumatologues, des dermatologistes, de l'omnipraticien et surtout des médecins des pays tropicaux. En effet, ses possibilités thérapeutiques vont du paludisme aux dermatoses, en passant par l'amibiase hépatique, le lupus érythémateux et la polyarthrite chronique évolutive; les incidents et accidents qu'elle peut provoquer sont connus et chaque jour nous apporte de nouvelles observations qui contribuent à la connaissance de ce merveilleux médicament. Nous n'avons donc pas la prétention d'apporter quelque chose de nouveau sur la connaissance de la Nivaquine; nous ne faisons que de rapporter et discuter un cas personnel qui nous a frappé et que certains confrères de la chirurgie ou de la médecine courante peuvent rencontrer; il s'agit des accidents convulsifs provoqués par l'injection intra-musculaire de la Nivaquine chez une paludéenne, porteuse de tumeur abdomino-pelvienne.

Nous avons adopté comme plan de travail :

Chapitre I : Rappel sur les indications thérapeutiques de la Nivaquine et de ses propriétés pharmacodynamiques. Ce petit rappel permet de bien situer les incidents et accidents fréquemment rencontrés.

Chapitre II : Rappel des incidents et accidents fréquemment observés, et résumés des observations rapportées par des auteurs français et étrangers.

Chapitre III : Observation personnelle.

Chapitre IV : Discussion de l'observation personnelle.

Chapitre V : Conclusion.

Conclusion générale.

CHAPITRE I

RAPPEL SUR LES INDICATIONS THERAPEUTIQUES DE LA NIVAQUINE ET DE SES PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

Nous nous permettons de faire un petit rappel sur les diverses indications thérapeutiques de la Nivaquine, car nous pensons qu'un petit aperçu de ces indications permet de bien situer les incidents et les accidents qu'on puisse rencontrer.

Ces indications sont bien codifiées par Spécia dans « Anti-paludique - Nivaquine - Informations médicales - Indications thérapeutiques de la Nivaquine ».

1) Paludisme

Principale indication de la Nivaquine qui est un schizonticide très actif contre le falciparum et le vivax. L'apyrexie est obtenue en vingt-quatre à quarante-huit heures. Ce serait un gaméticide à dose plus élevée.

C'est le meilleur traitement actuel du paludisme, mais elle n'est pas active contre les rechutes, car elle est sans action sur les formes exo-érythrocytaires; elle ne fait que les retarder par son action dysgonique.

Posologie :

— 0,10 g par jour pour la protection individuelle;
— contre l'accès pernicieux : 2 fois 0,30 g en vingt-quatre heures par voie parentérale (sauf chez l'enfant);

— contre l'accès banal du paludisme (*per os*) : 0,60 g le premier et le deuxième jour; 0,30 g par jour ensuite pendant trois jours.

Son utilisation dans la prévention collective a rendu beaucoup de services dans plusieurs pays de l'Afrique et de Madagascar, et la nivaquinisation massive de la population, quoique très difficile à appliquer, a permis de diminuer beaucoup l'importance du paludisme dans ces pays.

— *Remarque :* l'association Chloroquine - Pamaquine (Nivaquine - Pamaquine) est formellement contre-indiquée, cette dernière ayant une propriété méthémoglobinisante importante.

2) Lambliase

Cure de cinq jours consécutifs à raison de 300 mg par jour chez l'adulte. Si, après dix jours, l'examen des selles demeure positif, on pourra instituer une deuxième cure analogue qui suffira dans la plupart des cas à stériliser le malade.

3) Amibiase hépatique

Dans cette indication, la Nivaquine devra être employée à doses relativement élevées : 600 mg par jour pendant deux ou trois jours consécutifs, puis 500 mg, 400 mg et 300 mg pendant une vingtaine de jours.

Une deuxième cure identique peut être effectuée en cas de rechute.

4) Lupus érythémateux

La Nivaquine constitue un traitement particulièrement commode, maniable et efficace de cette affection. La posologie peut s'établir de la manière suivante : commencer toujours par un traitement d'attaque de 300 à 600 mg par jour (soit 3 à 6 comprimés à 100 mg) pendant huit à quinze jours.

Poursuivre la cure par un traitement de consolidation de deux à trois semaines aux doses de 200 à 300 mg par jour.

Enfin, on peut terminer le traitement par une cure de consolidation en administrant pendant plusieurs mois des doses réduites de Nivaquine : 100 à 200 mg par jour (tous les jours ou un jour sur deux).

Certains auteurs ont eu recours à la méthode des injections intra-dermiques de Chloroquine (solution à 5 %) avec des résultats très intéressants.

Il convient également de citer les lupus érythémato-viscérites, affections graves habituellement traitées par la corticothérapie. Cette dernière est souvent relayée par la Nivaquine à des doses journalières de 500 mg et plus pendant dix à soixante jours.

5) Dermatoses diverses

a) Dermatoses bulleuses : l'association Nivaquine - antibiotiques du groupe de la Tétracycline constitue un traitement efficace de la maladie de Duhring-Brocq, affection aussi tenace que récidivante. Les poussées d'érythème polymorphe et d'ectodermose pluri-orificielle peuvent rapidement céder à la Nivaquine, dont l'effet semble seulement suspensif.

b) Cadre des collagénoses : les sclérodermies localisées, l'artérite temporale et la péri-artérite noueuse peuvent bénéficier de l'emploi de la Chloroquine; mais ces affections nécessitent une posologie suffisante et prolongée.

c) Prophyries cutanées.

d) Granulome annulaire et tuberculides, ainsi que les engelures, ont été particulièrement sensibles à la Nivaquine avec un traitement de cinq à dix jours. L'érythrocyanose malléolaire réagit bien à la Nivaquine en quelques jours. Certains auteurs ont également observé de bons résultats dans des cas de maladie de Raynaud.

e) Les capillarites nécrotiques, l'acné rosacée, principalement ses formes congestives, le psoriasis sont très améliorés par la Nivaquine, à la posologie de 200 à 400 mg par jour.

6) Rhumatisme

a) Polyarthrite chronique évolutive : le traitement est habituellement de trois mois et peut être prolongé bien au-delà si cela semble nécessaire. Il est d'autant plus efficace que la maladie est plus jeune dans son évolution.

L'action thérapeutique de la Nivaquine s'exerce :

— sur les douleurs qui s'atténuent très souvent dès les premiers jours de la thérapeutique;

— sur les signes physiques bien qu'ils ne s'améliorent que lentement (au bout de quelques semaines), se manifestant par une diminution de volume des articulations et une plus grande amplitude des mouvements;

— sur la vitesse de sédimentation qui diminue lentement mais régulièrement.

Dans les polyarthrites chroniques évolutives graves, on peut associer la corticothérapie au traitement par la Nivaquine.

La posologie journalière du début est de 200 à 300 mg, soit administrée d'emblée, soit atteinte progressivement en une quinzaine de jours.

Ultérieurement, cette posologie de départ pourra être réduite jusqu'à une dose d'entretien de 100 à 200 mg par jour.

b) Autres rhumatismes inflammatoires :

— spondyarthrite ankylosante;

— rhumatisme psoriasique;

— polyarthrite lupique;

— oligo-arthrites aiguës ou subaiguës.

Des résultats satisfaisants ont été obtenus dans ces diverses indications avec des doses journalières de 200 à 300 mg de Chloroquine.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DE LA NIVAQUINE

Ces diverses indications thérapeutiques de la Nivaquine sont basées sur :

— la faible toxicité de la Nivaquine vis-à-vis des organismes supérieurs (il faut prendre *per os* 7 g pour provoquer la mort). Cette faible toxicité permet un traitement assez prolongé avec des doses assez importantes;

— sa grande toxicité vis-à-vis des jeunes cellules, d'où son action schizonticide et antiparasitaire;

— sa fixation massive par les tissus; elle est stockée par le foie et s'élimine très lentement;

— sa propriété anti-inflammatoire certaine, utilisée dans le rhumatisme, l'artérite temporale, les capillarites nécrotiques, etc.

C'est donc un produit qui tient un grand rôle dans la thérapeutique moderne et dont les possibilités thérapeutiques ne sont pas encore épuisées. D'où l'importance de savoir les incidents qu'elle peut provoquer et connaître les accidents qu'on peut rencontrer afin de mieux les prévenir ou de les éviter.

CHAPITRE II

INCIDENTS ET ACCIDENTS FREQUEMMENT OBSERVES

Les incidents et les accidents que la Nivaquine peut provoquer se traduisent par divers troubles disparates et très variés que seule la notion ou l'apparition concomitante à la prescription de la Nivaquine permet de les rattacher à cette dernière. Les plus fréquemment observés sont :

1) Des troubles cutanés : prurit, éruption du type sérique, lichénoïde, eczématiforme.

2) Des troubles gastro-intestinaux bénins et réversibles : nausées, vomissements, brûlures gastriques, douleurs abdominales, diarrhées, d'ailleurs évitables par quelques précautions élémentaires. Toutefois, W.G. GOBBEL, J.H. FLEMING et R.E. WIEDERANDERS pensent que ces troubles peuvent aller jusqu'à l'ulcère duodénal [1].

3) Des troubles oculaires, rétiniens et cornéens, signalés en rhumatologie où la Nivaquine est utilisée à très fortes doses dans le traitement de la polyarthrite chronique évolutive (P.C.E.). Des auteurs britanniques ont observé chez trois malades soumis pendant trois ans et parfois davantage, à un traitement comportant une dose quotidienne élevée de Chloroquine allant jusqu'à 600 mg par jour, une rétinopathie irréversible, annoncée par une vision brouil-

(1) « Ulcerogenic properties of Chloroquine. » *Clinical Research,* 1962, 10, 1, page 24 (Documentation Spécia).

lée, impossibilité de voir à la lecture, la totalité des mots, la disparition de la vision nocturne, et caractérisée à l'examen du fond d'œil par des lésions maculaires et un rétrécissement des vaisseaux rétiniens (Spécia).

4) Plus rarement des céphalées, douleurs lombaires.

5) Quelquefois une asthénie, de l'anorexie, un amaigrissement important.

6) Enfin, elle peut donner lieu à une intoxication aiguë mortelle : des suicides à la Nivaquine ont été signalés, mais pour cela, il faut au moins 7 g de Nivaquine *per os !*

Nous nous permettons de rapporter ci-dessous les résumés des publications de plusieurs auteurs sur les intolérance par la Nivaquine, résumés que le Service de Documentation Spécia a mis très aimablement à notre disposition; nous l'en remercions beaucoup et nous exprimons ici au Docteur Gentilini toute notre reconnaissance.

Carayon (A.), Mole (H.) (47.215). — Les complications nerveuses des injections intra-musculaires. Traitement des algo-paralysies sciatiques par neurolyse des troncs plexuels. A propos de 9 observations personnelles. (*Médecine Tropicale,* 1951, 3, p. 439.)

Etude des complications nerveuses survenant après injection médicamenteuse intra-musculaire et notamment une névrite du sciatique poplité externe consécutive à une injection intra-musculaire de Nivaquine et une névrite radiale provoquée par une injection de Soludagénan. Considérations sur ces accidents et leur traitement chirurgical. Dans les cas graves, lorsque aucune tendance régressive de se manifeste, l'intervention simple est sans danger; elle a donné 4 améliorations nettes sur 6 cas.

Huriez (C.), Desmons (F.), Ponte (C.) (80.732). — Les possibilités, limites et incidents du traitement du psoriasis par la Nivaquine. (*Soc. Franç. Derm. et Syph.,* 11 février 1954; in *Presse Méd.,* 1954, 62, 20, p. 427.)

Essais réalisés avec la Nivaquine chez 20 malades dont 12 ne purent pas bénéficier grandement de ce traitement, 3 autres

présentèrent une généralisation d'allure érythrodermique après une cure prolongée. Il y eut 2 granulopénies, 2 accidents pulmonaires. Avant de se prononcer sur l'efficacité de la Nivaquine dans le psoriasis, on se propose d'étudier l'action de ce médicament sur le cortex surrénalien.

VAYRE (J.), POMMIER (M.L.) (81.171). — Apparition d'une fausse miliaire au cours d'une maladie de Schaumann traitée par la Nivaquine. (*Soc. Franç. Dermat. Syph. Lyon,* 29 janvier 1954; in *Presse Méd.,* 1954, 62, 23, p. 498.)

Au cours du traitement à la Nivaquine, on constate la disparition rapide des éléments dermiques et surtout des grosses nodosités hypodermiques qui avaient résisté complètement à l'isoniazide. Cependant la malade a fait, au cours du traitement, une poussée d'éléments dermiques du visage et une radiographie pulmonaire pratiquée quelques jours après montra la présence d'une fausse miliaire typique.

BUREAU, JARRY et BARRIÈRE. — Le traitement du lupus érythémateux par les succédanés de la quinine. Résultats obtenus. Incidents du traitement (87.056). (*Soc. Dermat. et Syph. Réun. Ouest et Sud-Ouest,* 27 mars 1954; in *Bull. Soc. Franç. Derm. Syph.,* 1954, 3, pp. 289-291.)

Les auteurs ont traité 10 malades dont ils donnent les observations résumées. Elles montrent l'action indiscutable de la Nivaquine. Par crainte d'accidents, on n'a jamais dépassé la dose de 60 cg/jour. Tolérance bonne à part quelques nausées et troubles visuels. Chez 2 malades, on a noté une chute importante des leucocytes granuleux. Cette proportion de deux granulopénies sur 10 cas traités doit rendre prudent dans l'emploi de la Nivaquine.

AYRES (S.) et AYRES (S. Jr) (93.125). — La Chloroquine dans le traitement du lichen plan et des autres dermatoses. (*The Amer. Med. Assoc.,* 1955, 157, 2, pp. 136-138.)

L'efficacité de la Chloroquine dans certains cas de lichen plan et de verrues. Echec dans le psoriasis. Effet antiprurigineux et anti-inflammatoire dans certaines dermatoses. Réactions toxiques médicamenteuses graves dans 3 cas et éruption moins importante chez

une quatrième malade, 4 autres cas additionnels de dermatite médicamenteuse réactionnelle six jours après le traitement. Observation de méthémoglobinémie (5,1 %) accompagnée de faiblesse et de dyspnée dans un cas.

GRUPPER (C.) (93.362). — Incidents et accidents des antipaludiques de synthèse incolores (Nivaquine) dans le traitement du lupus érythémateux. (*V^e Colloque Annuel Fit. Marseille de la Soc. Derm. et Syph.*, octobre 1954; in *Presse Méd.*, 1955, 63, 6, p. 104.)

Sur un ensemble de 75 cas de lupus érythémateux traités par la Nivaquine, on a noté dans certains cas des troubles digestifs, neurologiques, cutanés, oculaires, hématologiques, nutritionnels. Avantages de la Nivaquine sur le dérivé coloré (Quinacrine). L'antipaludique blanc est le traitement de choix du lupus érythémateux.

SHARVILL (D.E.) (97.283). — Blanchiment des cheveux dû à la Chloroquine. (*Brit. Med. Journ.*, 1955, 4.920, p. 1035.)

Au cours de l'étude des effets toxiques de la Chloroquine administrée à une collectivité (300 mg/jour, puis 500 mg/semaine pendant une année), on remarque le blanchiment des cheveux de tous les sujets faisant partie d'une série de 48 cas de lupus érythémateux et traitée par 250 mg/jour. Une observation détaillée de blanchiment brusque des cheveux et des sourcils chez une femme atteinte de lupus érythémateux et traitée par des doses croissantes de Nivaquine : 200-400 mg/jour et photo-sensibilisation.

KJAER (K.) (97.730). — Effet d'un surdosage de Chloroquine chez une femme enceinte. (*Am. J. Trop. Med. et Hygiène*, 1955, 4, 2, pp. 259-262.)

Description des symptômes au cours d'une intoxication due à un surdosage de Chloroquine chez une femme enceinte : diplopie, vertiges, somnolence, nausées, vomissements, troubles respiratoires, troubles de la déglutition, paresthésies, insensibilité de la peau, de la face et du cou. Guérison complète en trente-six heures, sans inconvénient pour le fœtus. Revue des réactions toxiques à la Chloroquine.

Pastor Botija (F.) (113.065). — Effet dépressif cardio-vasculaire de la Nivaquine administrée par voie intra-musculaire. (*La Medicina Colonial*, 1956, 27, 1, p. 353.)

La Nivaquine est injectée à raison de 300 mg ou 100 mg. On rappelle le travail de Scott qui a traité 100 cas de paludisme par 500 mg de Chloroquine en intra-veineuse. Il a eu 2 cas de collapsus périphérique avec tachycardie. Dans un troisième cas, après 4 injections de 300 mg de Nivaquine, on a observé un début de collapsus. On en déduit que cette technique doit être faite avec précaution, en particulier les injections doivent être faites lentement.

Graciansky (P. de) et Grupper (Ch.) (122.228). — Pigmentation anormale cutanéo-muqueuse et sous-unguéale au cours du traitement par la Nivaquine et la Flavoquine de deux cas de lupus érythémateux chronique. (*Soc. Franç. Derm. Syph.*, 8 novembre 1956; in *Presse Méd.*, 1957, 65, 4, p. 75.)

Deux cas de pigmentation bleue ardoisée sur le palais, sous l'ongle des deux pouces et dans un cas sur la face antérieure des deux jambes, chez des sujets atteints de lupus érythémateux de la peau, sans participation des muqueuses, traités pendant des années au bismuth, puis depuis deux ans, par la Nivaquine et la Flavoquine. A la biopsie, capillarite purpurique avec dépôt d'hémosidérine et de mélanine.

Grupper (Ch.) (129.468). — Accidents cutanés dus à la Nivaquine au cours du traitement d'un lupus érythémateux chronique. (*Soc. Franç. Dermat. Syph.*, 9 mai 1957; in *Presse Méd.*, 1957, 65, 54, p. 1281.)

Revue des accidents cutanés provoqués par les antipaludiques : 1° lésions à type de lichen plan; 2° placards de dermite vésiculeuse ou eczématiforme; 3 °pigmentation; 4° canitie partielle ou généralisée, transitoire ou définitive.

Jausion (129.469). — Discussion de la communication de M. Ch. Grupger intitulée : « Accidents cutanés dus à la Nivaquine au cours du traitement d'un lupus érythémateux par la Chloroquine. » (*Soc.*

Franç. Derm. et Syph., 9 mai 1957; in *Presse Méd.*, 1957, 65, 54, p. 1281.)

L'auteur associe à la Nivaquine l'acide P.A.B. dans le traitement du lupus érythémateux chronique. Les résultats sont excellents sans contrepartie cutanée.

Davis (M.J.) et Vander Ploeg (D.E.) (130.497). — Porphyrie aiguë et coproporphyrinurie après administration de Chloroquine. Deux observations. (*A.M.A. Arch. Derm.*, 1957, 75, 6, pp. 796-800.)

Deux observations de réactions toxiques après administration de chloroquine, troubles abdominaux, hépatiques, hyper-excrétion urinaire d'uroporphyrines, de coproporphyrines et de porphobilinogène. Réversibilité de ces troubles après arrêt du traitement. Revue de la toxicité de la Chloroquine.

Goldman (L.) et Preston (R.H.) (133.279). — Réactions à la Chloroquine observées après le traitement de diverses atteintes dermatologiques. (*Amer. J. Trop. Méd. et Hyg.*, 1957, 6, 4, pp. 654-657.)

Les réactions les plus fréquentes observées pendant l'emploi de Chloroquine en dermatologie consistent en anorexie, nausées, amaigrissement, énervement et troubles de l'accommodation. Réactions moins fréquentes : éruption maculo-papulaire et dépigmentation. Complications rares : éruptions graves, réactions viscérales. L'hydroxychloroquine ou Plaquenil s'accompagne dans certains cas de réactions moins fréquentes.

Hobbs (H.E.), Calnan (C.D.) (142.243). — Les complications oculaires du traitement par la Chloroquine. (*The Lancet*, 1958, 1, 7.032, pp. 1207-1209.)

Rappel des troubles de la vue dus à des antimalariques synthétiques (Mépacrine). Opacification de la cornée et cécité partielle chez des malades traités par Camoquine. Réactions plus insidieuses et plus persistantes dues à la Chloroquine : troubles de la vision et opacification due à des dépôts de l'épithélium de la cornée chez 30 malades traités par différentes posologies de Chloroquine, pendant des durées variables (symptômes détaillés). Disparition progressive des troubles dans certains cas dès l'arrêt du traitement.

De cette longue liste d'observations, qui ne saurait prétendre être absolument complète, nous constatons que la majorité des accidents se rencontrent surtout en dermatologie à la suite de doses assez importantes et prolongées.

Nous y apportons notre petite contribution d'observation personnelle : les accidents que nous avons observés consistaient en crises convulsives épileptiformes à chaque injection intra-musculaire de Nivaquine chez une vieille femme qui est entrée dans le service pour tumeur abdomino-pelvienne et qui a fait des accès palustres quelques temps après son admission. Nous pensons qu'elle peut intéresser certains confrères chirurgiens ou omnipraticiens des pays tropicaux surtout, où l'association paludisme - tumeur peut se voir quelquefois.

CHAPITRE III

OBSERVATION PERSONNELLE

Il s'agissait d'une vieille femme de soixante-cinq ans environ, de race comorienne, qui est entrée à l'hôpital de Dzavcedzi (les Comores) pour ascite, œdème des membres inférieurs et mauvais état général. L'examen clinique révélait les signes classiques d'une cachexie cancéreuse :

— amaigrissement important;
— anorexie;
— anémie;
— asthénie considérable;
— tachycardie et dyspnée.

Après ponction évacuatrice de l'ascite qui donnait 6 litres environ de liquide chyleux, on percevait une volumineuse tumeur abdomino-pelvienne.

Les T.V. et T.R. montraient l'aspect dur et bosselé de cette tumeur qui bloquait le petit bassin et expliquait :

— la constipation;
— les douleurs pelviennes.

Le doigt rectal ramène quelques glaires séro-sanglantes. Le doigt vaginal ne ramène rien. Comme il s'agissait d'une femme musulmane, on n'a pas pu pousser plus loin d'examen gynécologique. De plus, l'état précaire de la malade ne nous a pas permis d'effectuer d'autres examens plus spécialisés, tels que les examens radiologiques sous lavement baryté ou autres.

En résumé, c'est une pauvre femme arrivée au dernier stade de l'évolution d'une maladie cancéreuse, d'origine digestive probablement, et qu'on amène à l'hôpital puisqu'elle souffre trop.

Quelques jours après son admission, notre malade faisait des accès palustres avec falciparum dans le sang. Le traitement habituel du service

en pareil cas était de commencer par des injections de quinoforme : 0,75 g à 1 g par jour pendant deux jours, c'est-à-dire les jours de pyrexie, et de continuer ensuite pendant trois ou cinq jours par de la Nivaquine injectable à raison de 0,300 g par jour chez l'adulte. Le même traitement est donc prescrit à notre malade. Les deux premiers jours de quinoforme se sont passés sans incidents. La température est ramenée rapidement à la normale, l'hématozoaire disparaissait du sang circulant. Le troisième jour, on passait automatiquement à la Nivaquine injectable : 0,300 g en intra-musculaire. Mais quelques minutes après l'injection, la malade fait deux crises épileptiformes espacées de dix minutes environ. Devant ces crises, survenues brusquement, on pensait immédiatement que le produit a été injecté par mégarde en intra-vasculaire par l'infirmière; or, il est formellement interdit dans le service de faire toute injection intra-musculaire en un seul temps, et l'infirmière assure qu'elle a fait sa piqûre en deux temps, comme d'habitude. On pensait ensuite à une crise épileptique coïncidant malencontreusement avec la piqûre, mais les membres de la famille sont formels : elle n'avait jamais présenté des crises d'épilepsie. Serait-ce donc une intolérance personnelle de la malade à la Nivaquine ?

Après les deux crises épileptiformes, la malade tombait dans un état sub-comateux, entrecoupé de tressaillements musculaires avec température à 39°, pouls petit, dépressible, hypotension, assourdissement des bruits du cœur. Des gouttes épaisses effectuées lors du clocher thermique pour recherche d'hématozoaires restaient négatives. L'examen neurologique montrait une hyper-réflexivité ostéo-tendineuse et cutanée. Par ailleurs : rien à signaler.

Nous étions complètement désemparés devant cette réaction violente et anormale, et on pensait que la malade va mourir des suites d'un choc inexplicable consécutif à une banale injection de Nivaquine.

On prescrivait tout de même un traitement symptomatique :

— huile camphrée;
— coramine;
— gardénal;
— glace sur la tête, etc.

Après quelques heures de cet état sub-comateux, la malade se mettait brusquement à suer abondamment, puis reprenait conscience et demandait à boire; une débâcle urinaire s'ensuivait et la température redevenait

normale. L'après-midi (la crise avait eu lieu le matin vers 9 heures), la malade se sentait bien, redevenait lucide, demandait à manger, causait avec ses voisines et ses parents. La température du soir était normale et la nuit tranquille, sans incidents. Le lendemain, lors de la visite du matin, plus de trace de l'accident de la veille; on pensait donc que c'était une malheureuse coïncidence; on maintenait le même traitement : huile camphrée et Nivaquine (0,300 g en injection). Mais quand l'infirmière venait faire les injections, les parents s'opposaient farouchement aux piqûres et voulaient même la frapper, puisqu'elle a failli tuer la veille leur malade par ses piqûres ! Il a fallu que ce soit le médecin qui fasse lui-même les piqûres pour les calmer. Malheureusement, la même crise que la veille se reproduisit, identique en signes, intensité, durée et évolution : après quelques minutes de l'injection, crises convulsives épileptiformes, état sub-comateux pendant quelques heures, entrecoupé de tressaillements musculaires, fièvre, hypotension, assourdissement des bruits du cœur, etc. Puis tout se termina comme la veille par des sueurs profuses, débâcles urinaires, température redevenue normale, sensation de bien-être général. L'après-midi se passait sans incident et la nuit était calme. Le lendemain, c'est-à-dire le cinquième jour, pour voir si elle referait la même crise, nous avons remplacé l'injection de Nivaquine par 0,75 g de quinoforme : rien ne se produisit; la journée était calme, ainsi que la nuit. Le sixième jour, retour à la Nivaquine, suivi de la même crise. Les parents demandèrent la sortie de leur malade. Comme c'était une parente à une de nos infirmières, nous l'avons suivie comme malade externe; on prescrivait des toniques généraux à base de H.C., coramine, hépatrol buvable, vitamines; petite ponction évacuatrice de temps en temps pour la soulager de sa dyspnée. Depuis sa sortie de l'hôpital, elle n'avait fait aucune crise épileptiforme. Mais par contre, l'évolution cancéreuse a suivi son cours : la cachexie s'accentuait, les douleurs devenaient intenses et intolérables, ce qui motivait une injection quotidienne de morphine.

La malade s'éteignit doucement, un mois et demi environ après.

CHAPITRE IV

DISCUSSION

Il est donc certain que les crises ont été provoquées par l'injection intra-musculaire de Nivaquine. Ce qui frappe tout d'abord sur cette observation, c'est que les crises ne laissent aucune séquelle malgré leur aspect dramatique, et puis leur déroulement quasiment stéréotypé. Mais pourquoi ces crises dramatiques ? Nous avons fait des milliers d'injections de Nivaquine, mais c'est pour la première fois (et la seule d'ailleurs) que nous avons observé pareille réaction violente. Il est à noter d'ailleurs que c'est le seul cas où nous avons eu une association paludisme - tumeur.

Mais à quoi peut-on attribuer ces crises ?

— On peut les attribuer tout d'abord à une intolérance personnelle de notre malade à la Nivaquine, car quoique très peu toxique, la Nivaquine peut provoquer, comme tous les médicaments, quels qu'ils soient, une intolérance personnelle, toujours inexplicable. Ces intolérances individuelles, quoique rares, existent; malheureusement, on ne peut pas les prévoir et c'est seulement l'explosion d'un accident dramatique, parfois mortel, qui les révèle. Leur gravité dépend des voies d'introduction utilisées : la voie intra-veineuse est la plus dangereuse, puis vient la voie intra-musculaire. F. Pastor Botija l'a rapportée dans la *Medicina Colonial* mentionnée plus haut [1]. La voie orale est la moins dangereuse de toutes, aux doses

(1) L'effet dépressif cardio-vasculaire de la Nivaquine administrée par voie I.M. *Medicina Colonial,* 1956, 27, I, p. 353.

habituelles. Seulement, elle n'est pas toujours utilisable, car les intolérances digestives du type nausées, vomissements, brûlure gastrique, etc., sont assez fréquentes; aussi les praticiens ne peuvent pas éviter quelquefois la voie parentérale.

— On peut attribuer aussi les crises de notre malade à son extrême faiblesse, car il s'agissait d'une malade cachectique, affaiblie par les souffrances. Le plus petit choc médicamenteux peut provoquer chez telle malade une réaction très violente, majorée par une excitabilité exagérée du système nerveux.

— M. Bazek-Parent et Dupré ont rapporté un cas d'encéphalite œdémateuse au cours d'une maladie de Duhring traitée par la Nivaquine [2]. Mais le déroulement de la crise de notre malade, sa durée de quelques heures, et cette sensation de bien-être analogue à celle qui termine un accès palustre, ne plaident pas en faveur de cette hypothèse.

— Il y a aussi la coexistence de cette tumeur abdomino-pelvienne (avec le paludisme), tumeur très avancée pour laquelle la malade s'est hospitalisée. Peut-être l'existence de cette tumeur sensibilise-t-elle notre malade aux antipaludiques de synthèse, la Nivaquine en particulier (car avec les injections de quinine, rien ne s'est produit). Dans son article sur « L'influence de l'infection et des toxines bactériennes, fungiques et parasitaires sur l'évolution des processus tumoraux » [3], A. Ravina rapporte l'effet inhibiteur du paludisme, signalé dès 1929 par Braustein, qui avait obtenu, en provoquant des accès palustres chez des cancéreux, une première phase d'hyperhémie et de gonflement douloureux des masses tumorales, puis une régression temporaire de leur volume. Nous ne pouvons pas affirmer que de tel effet s'est produit chez notre malade, car elle est décédée des suites de sa maladie un mois et demi environ après, mais nous pensons que, peut-être, l'existence de cette tumeur est une des causes des crises qu'a présentées notre malade.

(2) *Bull. Sté Franç. Derm. et Syph.* (Ouest, 20 novembre 1954), 1955, 2, pp. 244-245.

(3) *Presse Médicale,* 15 février 1964, 72, n° 8, p. 454.

De toutes façons, ce ne sont que des hypothèses et il nous semble qui'l faut de longues investigations pour déterminer les causes exactes de tels accidents qui sont très difficiles à prévoir.

L'important, pour le praticien, est de savoir leur existence et le risque des fortes doses continues et des injections intra-musculaires et surtout intra-veineuses.

CHAPITRE V

CONCLUSION

La Nivaquine est un merveilleux médicament; ses indications thérapeutiques sont immenses car elles embrassent une grande partie de la pathologie médicale.

Toutefois, malgré sa faible toxicité aux doses thérapeutiques habituelles, d'où son emploi massif dans les campagnes de nivaquinisation de la population dans certains pays d'Afrique et de Madagascar, elle peut présenter des incidents faciles à éviter, mais aussi des accidents graves et dramatiques parfois. Il faut se méfier des fortes doses continues et des injections intra-musculaires et surtout intra-veineuses. Ces accidents sont nombreux et variés, difficiles à prévoir, et seule leur apparition lors de la prescription de la Nivaquine permet de les rattacher à cette dernière. L'arrêt du traitement les fait disparaître complètement dans la plupart des cas; mais seulement, certains accidents oculaires dus à de très longues périodes de fortes doses sont parfois irréversibles. Il est donc très utile de surveiller ces malades très régulièrement, surtout au point de vue oculaire, de façon à arrêter immédiatement le traitement dès l'apparition d'un petit trouble de l'acuité visuelle ou d'un petit changement de l'aspect du fond d'œil.

CONCLUSION GENERALE

A la suite des crises convulsives provoquées par l'injection intra-musculaire de Nivaquine chez une de nos malades, nous étions amenés à passer en revue :

1) Les indications thérapeutiques de la Nivaquine.
2) Les incidents et accidents qu'elle peut provoquer.

Puis nous avons :

3) Rapporté notre observation personnelle.
4) Discuté des causes qui auraient pu provoquer et favoriser les crises présentées par notre malade.

Comme conclusion, nous avons rappelé l'importance des fortes doses, continues, li'njection intra-musculaire ou intra-veineuse sur l'apparition de ces accidents, et la nécessité de surveiller ces malades, surtout au point de vue oculaire, car les lésions oculaires sont parfois irréversibles.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
BRUMPT

le Recteur de l'Académie de Paris :
Vu et Permis d'imprimer,
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE *

APPELMAN, LEBAS, HAIKENS (Mme) et KUYPERS (M.C.). — Altérations oculaires au cours du traitement par les antipaludiques de synthèse. (*Sté Belge d'Ophtalmologie,* 1961, 128, pp. 260-272.)

ARORA (R.) et ARORA (M.). — A study on camoquin and camoquin epinephrine induced arrythmias. (*Arch. Int. Pharmacodyn.,* 1960, 128, p. 299.)

BAILEY (D.). — Cardiotoxic effects of quinidin and their treatment. (*Arch. of Int. Med.,* 1960, 105, p. 37.)

BOURRELIER (J.) et LEBRETON (R.). — Suicide par la Nivaquine. (*Société Méd. Légale et Criminologie de France,* 11 juillet 1955; — in *Ann. de Méd. Lég. et Crim.,* 35, p. pp. 221-222.)

BRUCE-CHWATT (L.J.) et HORN (D.W.). — Les antimalariques au Nigéria : résultats d'une nouvelle étude générale. (*Brit. Med. J.,* 1958, 5.101, pp. 869-876.)

CANN (H.N.) et VERHULST (H.L.). — Fatal acute chloroquin poisonning in children. (*Pediatrics,* 1961, 27, 1, pp. 95-102.)

CARRIDO (A.) et BENITES-CALVO (L.A.). — Tolérance de la chloroquine. (*La Medicina Colonial,* 1949, 13, 2, pp. 65-83.)

CASALIS (M.F.). — Dermite exfoliatrice généralisée avec chute de cheveux et anémie après Nivaquine. (*Bull. Sté Franç. Derm. et Syph.,* 1960, 67, 3, p. 484.)

(*) Service de Documentation SPECIA.

Nota : Cette bibliographie ne saurait prétendre être absolument complète.

Decourt (Ph.) et Schneider (J.). — Tolérance de l'homme pour le chlorhydrate de 3 méthyl-7-7-chloro-4 (diéthylamino-panthy) aminoquinoléine (Nivaquine). (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1947, 40, 5-6, pp. 179-181.)

Delbec (M.). — Intoxication aiguë par la chloroquine. A propos de 4 observations. (*Thèse en Médecine*, 1962, Paris, A.G.E.M.P. édit., 96 p.)

Duchesnay (C.). — La chloroquine. I : Effets secondaires. II : Intoxication aiguë. (*Le Guide du Praticien*, 1961, 5, pp. 449-454.)

Gambardella (J.A.V.), Di Gilio et Tedeschi (G.). — Intoxication aiguë et chronique par la chloroquine : recherches expérimentales chez le lapin. (*Acta Med. Italia in Trop. Dis. Bull.*, 1955, 52, 1-2, pp. 1197-1198.)

Harris (F.G.). — Surdosage de chloroquine. (*Brit. Med. J.*, 1957, 5.050, p. 943.)

Helwig (H.). — Nil Noure : surdosage prolongé de chloroquine. Effets secondaires recherchés et défavorables. (*Munch. Med. Wschr.*, 1962, 26, pp. 1225-1227.)

Hemeny de Bellevaux (J.) et Wanderick (F.R.). — Suicide par la chloroquine. (*Soc. Belge de Méd. Trop.*, 21 juin 1958; — in *Ann. Soc. Belge de Méd. Trop.*, 1958, 38, 3, pp. 553-556.)

Hess (M.) et Schmitt (C.F.). — Effets cardio-vasculaires de la chloroquine et étude de son pouvoir antifibrillatoire. (*Circul. Resp.*, 7-1, 96-92; — in *Exerpta Med.*, 1959, 12, p. 1281.)

Heyndricks (A.) et Herran (M.A.). — Examen toxicologique par chromatographie et spectrométrie infra-rouge d'une intoxication à la chloroquine. (*Communication présentée à l'Acad. Flam. Sciences Méd. Belge*, séance du 17 décembre 1955, 12 p.)

Joulia, Bessière, Maleville et coll. — Dégénérescence maculaire bilatérale au cours d'un traitement par la Nivaquine pour lupus érythémateux chronique. (*Bull. Soc. Franç. Derm. et Syph.*, 1960, 67, 5, p. 971.)

Larribaud (J.), Colonna (F.), Chevrel (M.) et coll. — Intoxication aiguë par la chloroquine absorbée par voie orale. A propos de deux observations. (*La Presse Méd.*, 1961, 69, 49, pp. 2193-2196.)

Lavier (G.) et Schneider (J.). — Le traitement du paludisme chez l'enfant. (*XIII*e *Congrès Pédiatres Langue Franç.*, Alger, 7-8-9 mai 1951, p. 388.)

Mémin (Y.), Ehrhart (C.) et Chevrel (M.). — La dépigmentation pileuse. Complication bénigne des traitements par les sels de chloroquine. (*La Presse Méd.*, 1961, 67, 27, pp. 1215-1216.)

Muller (M.), Muller (P.) et Boucq. — Discussion de la communication de MM. Ollivier et coll. (*Annales Méd. Lég et Crim.*, 1958, 35, 5, p. 307.)

Ollivier (R.), Helvadjian (F.) et Quicke (J.). — Intoxication suicide par la Nivaquine. (*Soc. Méd. Lég. et Crim. de France*, 14 avril 1958; — in *Soc. Méd. Lég et Crim.*, 1958, 38, 5, pp. 306-307.)

Ollivier (H.) et Quicke (J.). — A propos d'une nouvelle observation d'empoisonnement suraigu par la Nivaquine. (*Ann. de Méd. Légale*, 1962, 2, pp. 152-154.)

Pille (G.), Labegorre (J.), Lambourg (J.) et coll. — Intoxication volontaire à la chloroquine (Nivaquine) à Dakar. (*Soc. Méd. O.A.F.*, 12 février 1958; — in *Méd. Trop.*, 1958, n° 2, p. 304.)

Raguet (M.). — La Nivaquine dans le traitement du paludisme. (*Thèse*, Paris, 1948.)

Schneider (J.) et Méchali (D.). — Traitement curatif du paludisme. (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, pp. 277-279.)

Wilputte (J.). — Anémie aplastique accidentelle dans un cas de P.C.E. traité depuis six mois par la chloroquine. (*J. Belge Méd. Phys. Rhum.*, 1959, 14, 34-36.)

Zlatkov (N.B.). — Ictères médicamenteux par chloroquine. (*Savr. Med.*, 1960, 11, pp. 93-95.)

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS — 1965